

## 全身振動のラット脳内生体アミン代謝への影響

金沢大学医学部公衆衛生学教室 (主任: 岡田 晃教授)

有 泉 誠

(昭和56年1月10日受付)

**Key words** 全身振動, 生体アミン, 血漿コルチコステロン

近年の産業、交通手段等の発展に伴い、我々の日常をとりまく環境にも、その有用性の一方では生体にとって好ましからざる条件も数を増してきている。環境因子は物理的、化学的、生物学的および社会的などにわけられるが、その中で物理的環境条件として最近とくに注目をあびているものに振動環境がある。この振動の生体に与える影響についても多くの研究がすでになされているが、局所振動と全身振動の二つに大別することができる。すなわち局所振動が、Raynaud 症候群に代表される末梢循環障害、末梢神経障害を基調として、いわゆる振動障害という概念で職業病としての意義が大きく、全身振動では、交通車輛、農業用車輛などによる問題のほか、地盤振動によって誘起される住居振動の如く公害としての社会的問題を提起している場合もある<sup>1)</sup>。

全身振動の場合、身体部位によって共振振動数が異なり、このことは全身振動の生体影響を考える場合に留意すべき点となっている。全身振動についての研究は、生体の動的応答、すなわち生体における振動伝達、共振振動数などに関するもの、主観的応答、生理的影響、パフォーマンスおよび作業能率に及ぼす影響などに方向づけられる<sup>2)</sup>が、全身振動特有の生体影響がどのようなものであるのかすでに明らかになっている訳ではない。

一方、生体に刺激が加わった場合、反射的応答のみならず、末梢レベルからの感覚入力を統合する中枢としての脳機能にも目を向ける必要がある。振動刺激を考えてみたとき、その感覚受容器はPaccini氏小体であるとされているが、Meissner小体とか深部組織におけるRuffini神経終末も振動数によっては刺激さ

れ、振動覚の伝達に関与するとの報告もある。さらに、前庭器官では加速度刺激の感受を中心として低振動数の振動が感受される<sup>3)</sup>。これら感覚受容器からの情報は脊髄を上行し、あるいは小脳を介し視床、大脳皮質へと伝達され、高位の中枢レベルでの振動の識別がなされるものと思われる<sup>4)</sup>。

いずれにしても、脳にまで達した振動刺激が、脳内の機能に関与し何らかの機能的方向づけを行うことは十分に予想される。神経集合体としての脳活動をとらえることは容易でなく、この分野は振動刺激の生体影響を考察する上でも未開発の分野といえよう。脳波学的研究<sup>5)</sup>なども一方法であろうが、振動刺激は、脳内神経伝達物質といわれる種々のアミン類の代謝系にも刺激に応じた変化をもたらすものと思われる。振動刺激の際の脳内神経伝達物質の動きをとらえ、さらに、脳の部位別にこれを追究することは、振動刺激の脳への影響および中枢神経系機能の生化学的機構の解明につながる有用な方法と考えられる。

そこで著者は、振動刺激の脳への影響を追究する手始めとして、脳内神経伝達物質として注目される生体アミンの Norepinephrine (以下 NE と略)、Dopamine (DA と略)、Serotonin (5 - Hydroxytryptamine, 5 - HT と略) およびこれらの代謝産物の幾つかを測定、振動強度との関係および血漿コルチコステロンの動態とも関連させて追究することとした。

### 対象および方法

実験動物には体重 200 - 250g (平均 242g) の Wistar 系雄性ラットを用いた。動物は事前に実験室

Effects of Whole Body Vibration on Brain Biogenic Amines in Rats. Makoto Ariizumi, Department of Public Health (Director: Prof. A. Okada), School of Medicine, Kanazawa University.

に入れ、日内リズム調節のため、人工照明により 8:00 - 20:00 の 12 時間を明、残り 12 時間を暗とし、ラットがこのリズムに適応するよう約 2 週間の調節期間をおいた。室温は  $23 \pm 2^\circ\text{C}$  と一定にし、ラットにはオリエンタル固形飼料 MF、および水を自由に摂取させた。飼育期間中順調な体重増加を示さなかったものは実験から除外した。なお、実験室の暗騒音は 40dB (A) 程度であり、実験時の器械駆動による騒音に比べて十分小さいものであった。

振動負荷装置は Electromagnetic Shaker (EMIC 513 - A), Vibration Amplifier (TACHIKAWA TA - 100), Function Oscillator (NF - MODEL, E - 1011), Vibration Mater (EMIC 505 - D) の組み合わせより成り、垂直正弦波振動を動物に負荷した。負荷した振動は、振動数 20Hz を一定にした場合の振動加速度 0.4G, 2.0G および 5.0G の全身振動を 240 分間、また、振動加速度を 0.4G に一定した場合の振動数 5Hz, 20Hz, 30Hz の全身振動 240 分間である。実験中振動試験器の駆動に際し騒音が発生するが、騒音計 (リオン NA - 3) で測定したところオールパスで 70 - 75dB (A)、その周波数特性は図 1 の通りであった。動物は振動台上に固定した特殊ケージ内に入れ、全身が等しく振動に暴露されるように配慮した。対照群としては、振動暴露群と同条件で、振動実験中振動試験器のすぐそばに置いたものを用いた。この振動負荷実験は 9:00 - 13:00 の間に行った。

振動暴露群および対照群は、実験終了後ただちにギロチンにより断頭、血液をヘパリン加ビーカーに受ける一方、脳は頭蓋から取り出した直後に細砕したドライアイス中で凍結、秤量後測定まで deep freezer (-

80 $^\circ\text{C}$ ) に保存した。また脳の部位別の検索では、頭蓋より摘出した脳を ice plate 上ですみやかに Growinski ら<sup>9)</sup>の方法に準じ、Cerebellum, Medulla oblongata, Hypothalamus, Striatum, Midbrain, Cortex, Hippocampus の 7 部位に分割し、細砕したドライアイス中で凍結、秤量後測定まで deep freezer に保存した。

全脳の NE, DA, 5-HT, DA の主要代謝産物である 3,4-dihydroxy-phenylacetic acid (DOPAC と略) および 5-HT の主要代謝産物の 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA と略) は同一脳において同時に測定し、分割脳では NE, DA, 5-HT を同一部位において測定した。NE, DA, 5-HT は Amberlite CG - 50 column により分離精製のち、NE, DA は tri (di -) hydroxyindole 法<sup>7)</sup>、5-HT は Bogdanski らの方法<sup>8)</sup>で測定、DOPAC, 5-HIAA は Sephadex G - 10 と QAE Sephadex A - 25 column を用いて分離精製する Karasawa らの double column 法<sup>9)</sup>により測定したが、DOPAC は Murphy らの方法<sup>10)</sup>を改良し、ethylenediamine 法<sup>11)</sup>で測定した。

血漿コルチコステロンは、血漿 0.5 cc を用いて行う Guillemin ら<sup>12)</sup>の蛍光法により測定した。

脳組織のホモジナイズにはテフロン homogenizer, OMEGA Electric type SM - 3 (Takashima) を使用し、蛍光分光光度計は FARRAND MK - 1 を使用した。

対照群と振動負荷群との間の統計学的検討には Student's t - test を用いた。

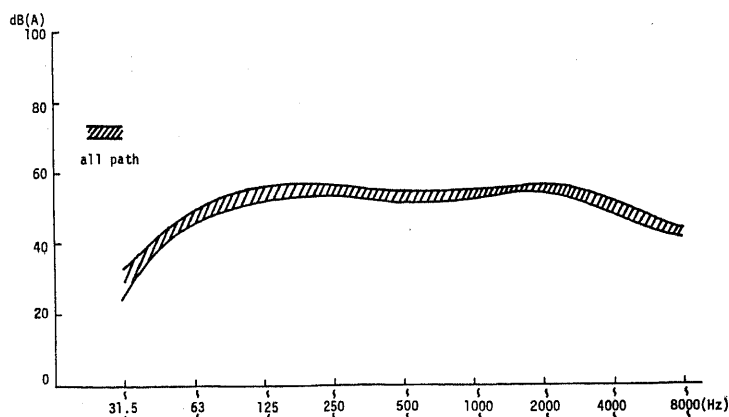


Fig. 1. Frequency analysis of noise associated with driving of the electromagnetic shaker.

## 成 績

## 1. 振動加速度と血漿コルチコステロン

振動数を 20Hz と一定に保ち、振動加速度を 0.4G, 2.0G, 5.0G と変化させ 240 分間の全身振動を負荷したときの血漿中のコルチコステロン値を図 2 に示す。対照群と振動負荷群を比較すると、0.4G および 2.0G 負荷群では危険率 5% 以下で有意に上昇、5.0G 負荷群では同様に 1% 以下の危険率で有意に上昇していた。さらに、0.4G 負荷群と 5.0G 負荷群との間および 2.0G 負荷群と 5.0G 負荷群との間にも有意な差を認めた（ともに危険率 1% 以下）。各振動負荷群の血漿コルチコステロン値の平均値を対照群のそれと比較すると、0.4G 負荷群で 2.4 倍、2.0G 負荷群で 2.5 倍、5.0G 負荷群で 5.5 倍の増加であった。

## 2. 振動数と血漿コルチコステロン

図 3 に、振動加速度を 0.4G に一定にして振動数を 5Hz から 30Hz まで変化させた場合の血漿コルチコステロン値を示す。各振動負荷群では対照に比し有意な増加を示していた（危険率 5% 以下）が、振動負荷群間での負荷振動数のちがいによる血漿コルチコステロン値には差は認められなかった。振動負荷群と対照群との平均値の比較では、振動数 5Hz の群で 1.96 倍、20Hz の群で 2.4 倍、30Hz の群で 2.1 倍の増加であっ

た。

## 3. 振動加速度と全脳 NE 含量

前述と同じ条件で振動加速度を増したときのラットの Corpus pineale, Bulbus orfactorius を除く全脳の NE 含量の変化をみたのが図 4 である。NE 含量は脳重量 1g あたりに換算して示してある。ラットの脳重量は表 1 に示すように全脳で  $1.95 \pm 0.07$ g (平均  $\pm$  標準偏差) であった。対照群の全脳 NE 含量  $403 \pm 51$ ng/g に比し、振動加速度 0.4G の負荷群では  $484 \pm 60$ ng/g, 2.0G 負荷群では  $396 \pm 106$ ng/g, 5.0G 負荷群では  $231 \pm 90$ ng/g であった。対照群に比し、5.0G 負荷群で NE は有意な減少（危険率 5% 以下）を示し、また、0.4G 負荷群と 5.0G 負荷群との間にも有意な差を認めた（危険率 1% 以下）。さらに、平均値を比較すると、5.0G 負荷群は対照群の 57% にまで減少していた。

## 4. 振動加速度と全脳 DA および DOPAC 含量

DA 系の変動を振動加速度の変化とともにみたのが図 5 である。DA 含量は振動加速度を 5.0G まで増してもこの条件下では対照群と振動負荷群との間に、また、振動負荷群相互の間にも特記すべき差は認められなかった。これに比し、DOPAC 含量は対照群と振動加速度 0.4G および 2.0G 負荷群との間には差異を認めなかったが、5.0G 負荷群には危険率 5% 以下で増加を認

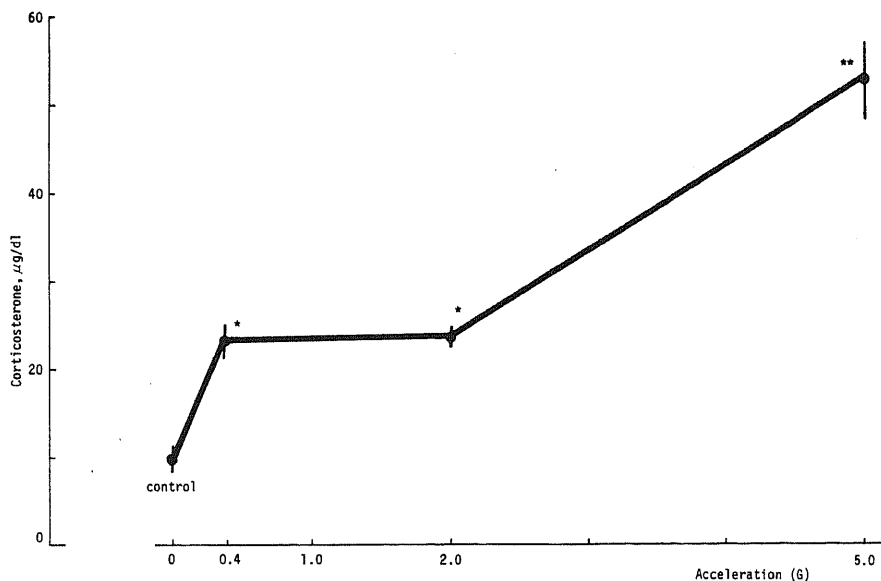


Fig. 2. Effect of acceleration on plasma corticosterone level. Frequency was constant with 20 Hz for 240 min. Each group represents a mean  $\pm$  S.E.M. of 4 rats. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$  (t-test).

めた。さらに、0.4G 負荷群と 5.0G 負荷群間、2.0G 負荷群と 5.0G 負荷群間にも有意な差を認めた（ともに危険率 5% 以下）。

#### 5. 振動加速度と全脳 5-HT および 5-HIAA

#### 含量

Indoleamine の 5-HT および 5-HT の代謝産物 5-HIAA に対する種々な振動加速度の全身振動を負荷した場合の影響を図 6 に示した。5-HT は対

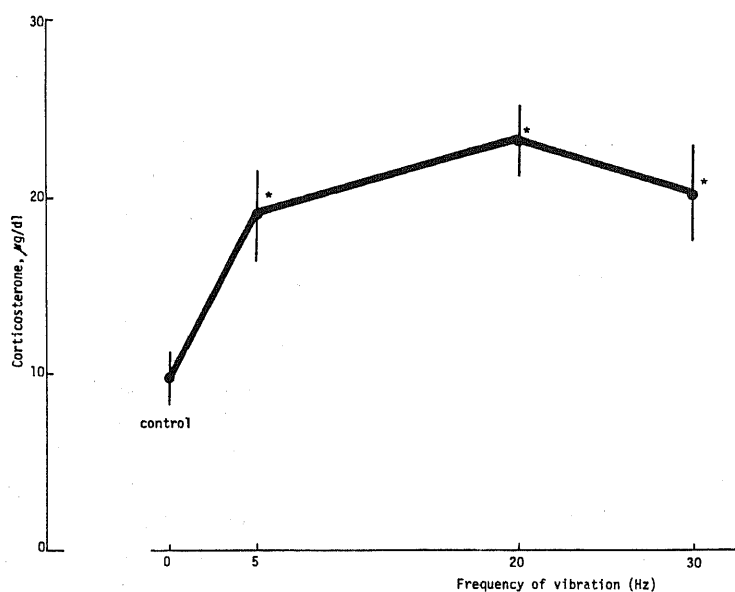


Fig. 3. Effect of frequency on plasma corticosterone level. Acceleration was constant with 0.4G for 240 min. Each group represents a mean  $\pm$  S.E.M. of 4 rats. \* $p < 0.05$  (t-test).

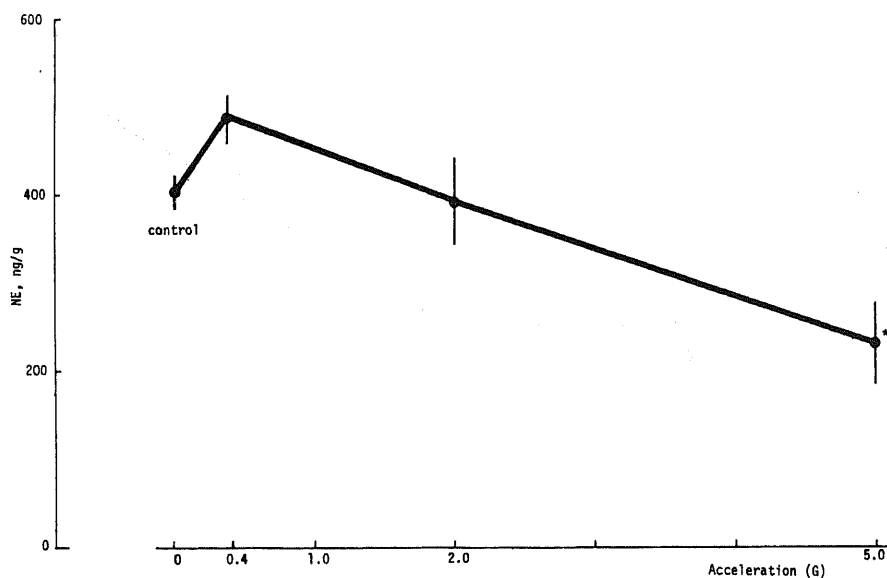


Fig. 4. Effect of acceleration on brain NE level. Frequency was constant with 20 Hz for 240 min. Each group represents a mean  $\pm$  S.E.M. of 4 rats. \* $p < 0.05$  (t-test).

照群に比し、振動加速度 0.4G, 2.0G, 5.0G の各負荷群とも有意な増加を示し(危険率 1%以下), 振動加速度の増大に伴い 5-HT 含量も増加する傾向を示した。一方 5-HIAA も対照群に比し、振動加速度 0.4G 負荷群(危険率 5%以下), 2.0G および 5.0G 負荷群(危険率 1%以下)でそれぞれ有意に増加していたが、振動加速度 2.0G, 5.0G における 5-HIAA 含量は同程度であった。対照群の平均値を 100 として、それぞれ

Table 1. Mean weights for rat whole brain and various brain regions dissected from eight animals  $\pm$  S.D.

Whole brain	Mean weight g $\pm$ S.D.
	1.95 $\pm$ 0.07
Brain region	Mean weight mg $\pm$ S.D.
Cerebellum	291 $\pm$ 17
Medulla oblongata	207 $\pm$ 15
Hypothalamus	66 $\pm$ 10
Striatum	203 $\pm$ 14
Midbrain	182 $\pm$ 20
Hippocampus	161 $\pm$ 23
Cortex	824 $\pm$ 33

の負荷群の平均値を比較すると、5-HT は 0.4G 群で 137, 2.0G 群で 156, 5.0G 群で 291, 5-HIAA はそれぞれ 118, 145, 145 であった。5-HT の 2.0G 負荷群に対する 5.0G 負荷群の平均値は 1.9 倍となり、この 2 群間での 5-HT 含量の増加が著明であった。

#### 6. 振動数と全脳 NE 含量

振動加速度を 0.4G に一定にし、振動数を 5Hz, 20Hz, 30Hz と変化させたときの脳内 NE 含量を図 7 に示した。図から明らかなようにこの範囲での脳内 NE 含量は、対照群の 417  $\pm$  46ng/g に比し、どの振動数の振動負荷群とも、また振動負荷群相互の間にも明らかな差異は認められなかった。

#### 7. 振動数と全脳 DA および DOPAC 含量

同様に振動数を変化させたときの全脳 DA, DOPAC 含量の変化を図 8 に示した。対照群の DA 含量は 891  $\pm$  62ng/g, および DOPAC 含量は 96  $\pm$  20ng/g であり、これらと各振動負荷群との間には特記すべき関係は認められなかった。

#### 8. 振動数と全脳 5-HT および 5-HIAA 含量

図 9 に振動数を変化させた場合の全脳 5-HT, 5-HIAA 含量の変化を示した。5-HT, 5-HIAA とも対照群に比し、振動数 20Hz の負荷群で有意な(危険率 5%以下)増加を示した。

#### 9. 全身振動負荷による脳各部位の NE 含量

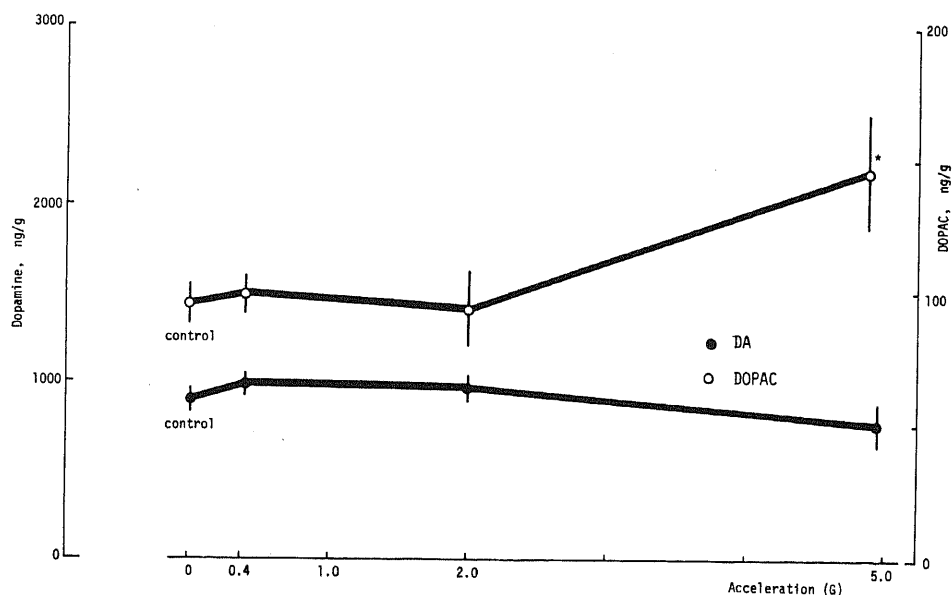


Fig. 5. Effect of acceleration on brain DA & DOPAC levels. Frequency was constant with 20 Hz for 240 min. Each group represents a mean  $\pm$  S.E.M. of 4 rats. \*p < 0.05(t-test).

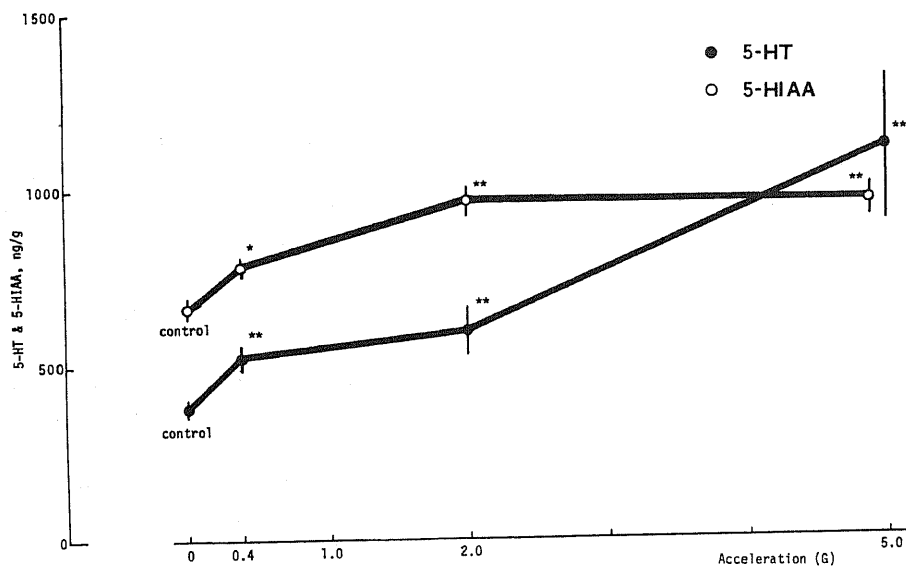


Fig. 6. Effect of acceleration on brain 5-HT & 5-HIAA levels. Frequency was constant with 20 Hz for 240 min. Each group represents a mean  $\pm$  S.E.M. of 4 rats. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$  (t-test).

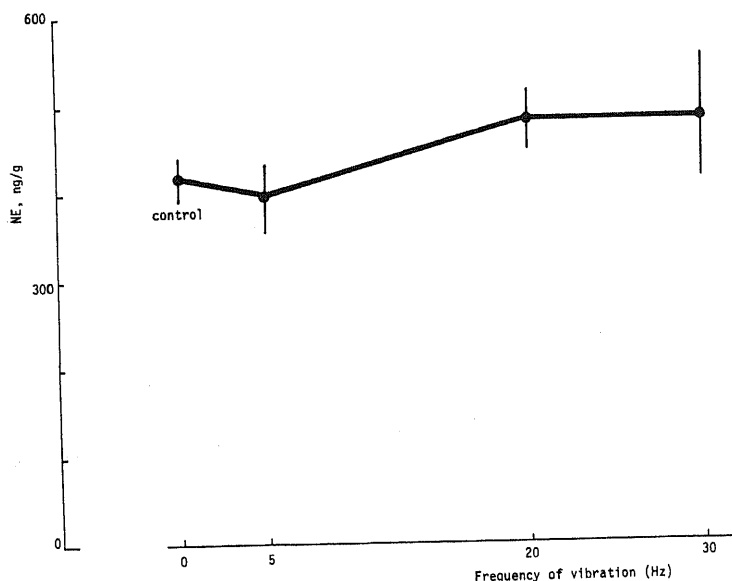


Fig. 7. Effect of frequency on brain NE level. Each group represents a mean  $\pm$  S.E.M. of 4 rats. Acceleration was constant with 0.4G for 240 min. No significant changes were observed.

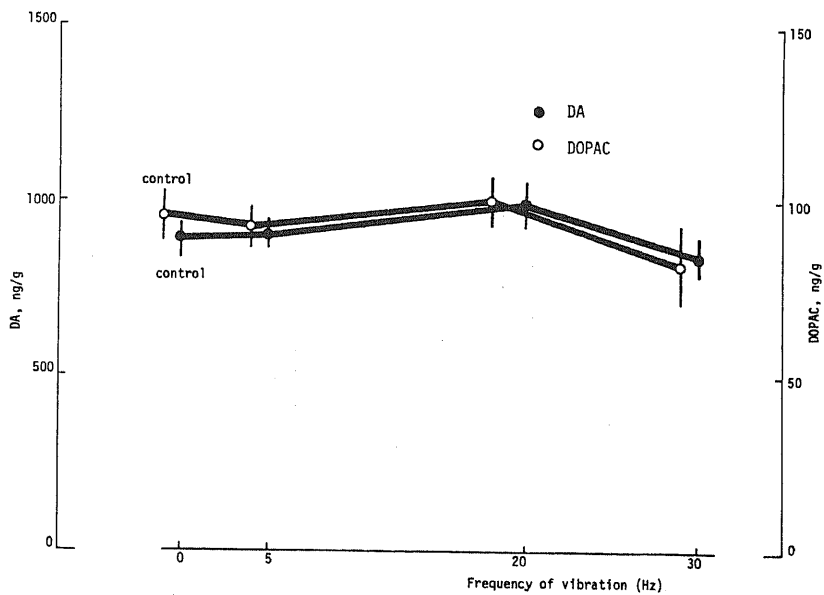


Fig. 8. Effect of frequency on brain DA & DOPAC levels. Acceleration was constant with 0.4G for 240 min. Each group represents a mean  $\pm$  S.E.M. of 4 rats. No significant changes were observed.

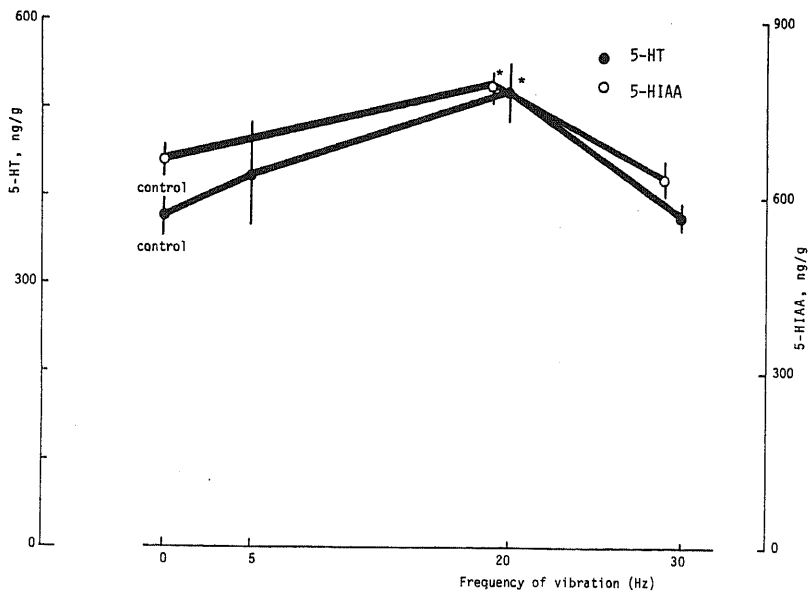


Fig. 9. Effect of frequency on brain 5-HT & 5-HIAA levels. Acceleration was constant with 0.4G for 240 min. Each group represents a mean  $\pm$  S.E.M. of 4 rats. \* $p < 0.05$  (t-test).

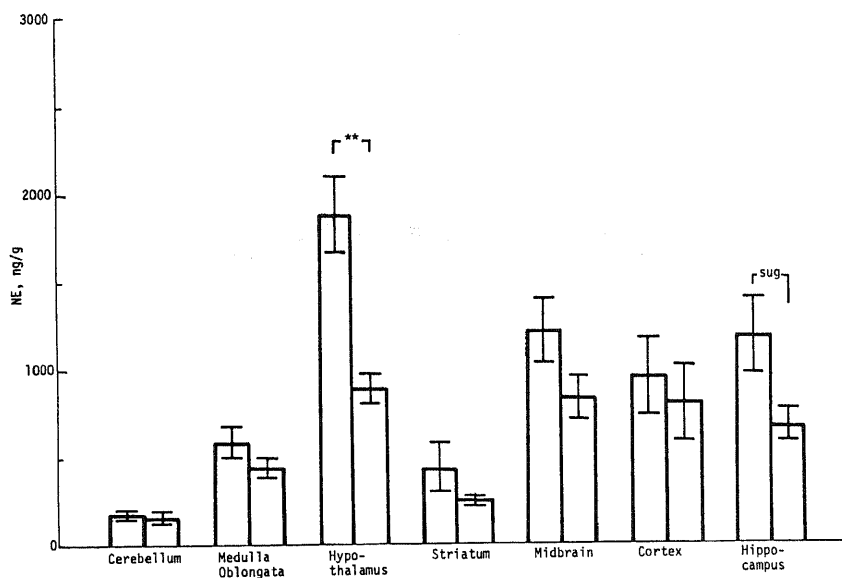


Fig. 10. Effect of vibration on NE levels in rat brain regions. Acceleration was 5.0G and frequency was 20 Hz. For each region the left bars indicate control and the right bars vibration exposed animals. Each group represents a mean  $\pm$  S.E.M. of 4 rats. \*\*p < 0.01; sug p < 0.10 (t-test).

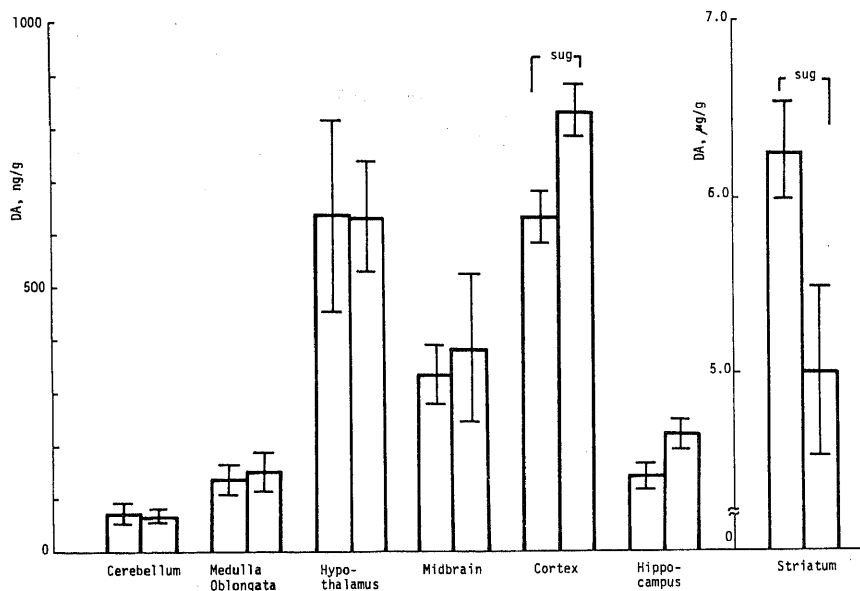


Fig. 11. Effect of vibration on DA levels in rat brain regions. Acceleration was 5.0G and frequency was 20 Hz. For each region the left bars indicate control and the right bars vibration exposed animals. Each group represents a mean  $\pm$  S.E.M. of 4 rats. sug p < 0.10 (t-test).



振動数 20Hz 振動加速度 5.0G の全身振動を 240 分間負荷した 場合のラット各脳部位の NE 含量の変化をそれぞれ対照群と比較して図 10 に示した。脳部位としては方法で述べたように 7 部位について検索を行った。図ではそれぞれ左側に対照群、右側に振動負荷群を示してある。これら 7 部位のうち Hypothalamus において振動負荷群は対照群に比し、明らかな減少を示した(危険率 1%以下)。また、Hippocampus においては振動負荷群に減少傾向(危険率 10%以下)を認めたが、その他の部位では差異を認めなかった。

#### 10. 全身振動負荷による脳各部位の DA 含量

9. と同条件にて振動負荷した場合の脳各部位の DA 含量の変化を図 11 に示した。DA は対照群に比し、Cortex で増加傾向(危険率 10%以下)、Striatum で減少傾向(危険率 10%以下)を示した。他の 5 部位においては対照群と振動負荷群との間には DA 含量に差を認めなかった。

#### 11. 全身振動負荷による脳各部位の 5-HT 含量

図 12 に示すように、全身振動により、5-HT 含量には Cerebellum および Hypothalamus で対照群に比し振動負荷群に有意な上昇を認めた(危険率 5%以下)。他の 5 部位には有意な変化を認め得なかった。

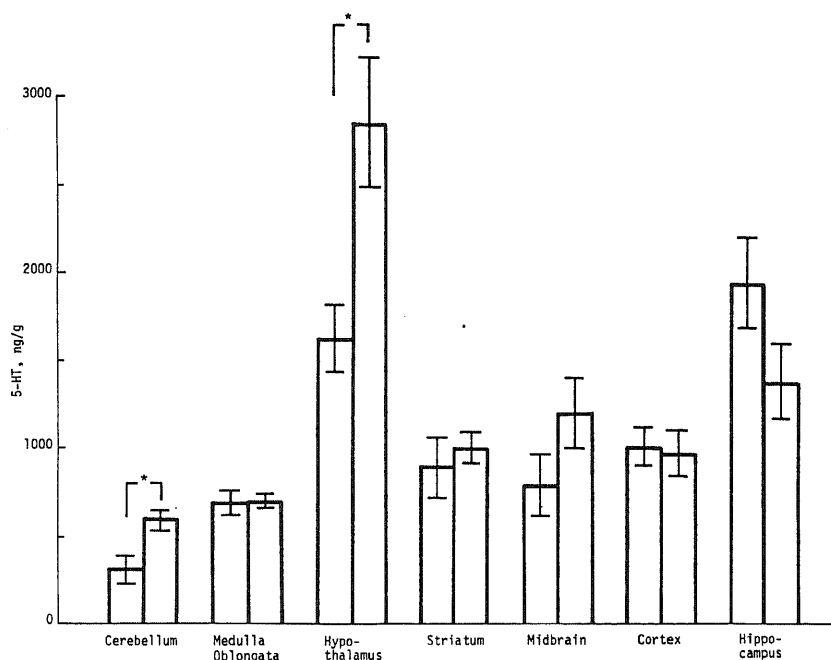


Fig. 12. Effect of vibration on 5-HT levels in rat brain regions. Acceleration was 5.0G and frequency was 20 Hz. For each region the left bars indicate control and the right bars vibration exposed animals. Each group represents a mean  $\pm$  S.E.M. of 4 rats. \* $p < 0.05$  (t-test).

Table 2-1. Correlation coefficients between plasma corticosterone and brain NE, DA and 5-HT. Acceleration was changed 0.4G, 2.0G, 5.0G under the constant frequency of 20 Hz. N=16.

	NE	DA	5-HT
Correlation Coefficient	-0.63*	0.32	0.93**

Table 2-2. Correlation coefficients between plasma corticosterone and brain NE, DA and 5-HT. Frequency was changed 5Hz, 20Hz, 30Hz under the constant acceleration of 0.4G. N=16

	NE	DA	5-HT
Correlation Coefficient	0.42	0.27	0.58*

## 12. 全脳 NE, DA, 5-HT 含量と血漿コルチコステロン値との相関

振動数一定、振動加速度を変化させた場合には、脳内 NE は振動加速度増大に伴い減少傾向を示したが(図 4)、この場合に血漿コルチコステロン値との間には相関係数  $r = -0.63$  の有意な(危険率 5%以下)負の相関を認めた。また、脳内 5-HT と血漿コルチコステロン値との間には相関係数  $r = 0.93$  と有意な(危険率 1%以下)正相関を認めた。脳内 DA と血漿コルチコステロン値との間には相関は認められなかった(表 2-1)。

一方、振動加速度を一定にし、振動数を変化させた場合には、5-HT が相関係数  $r = 0.58$  (危険率 5%以下)の正相関を血漿コルチコステロン値との間に示したが、NE, DA には有意な関係は認められなかった(表 2-2)。

## 考 察

### 1. 全身振動負荷による血漿コルチコステロン値の変動について

下垂体-副腎皮質系は種々な生体刺激に対して非特異的に機能亢進を示し、生体の恒常性維持に主要な役割を演じていることは広く認められている。振動刺激に関してもいくつかの報告があるが<sup>13)14)</sup>、振動加速度、振動数、振動負荷時間等について研究したものは菅原ら<sup>15)</sup>の報告が興味深い。彼らは、振動加速度の増大とともにラット血清コルチコステロン値は上昇し、4.0G の振動加速度で対照群に比し、平均値で 1.65 倍の上昇を認めたとしている。これは、今回の著者の結果と同様なものであるが、彼らが、振動数 20Hz 一定のもとで振動加速度 1.0G, 2.0G, 4.0G の振動を 300 分間負荷したものであるのに対し、著者の実験条件は、振動数 20Hz のもとで振動加速度 0.4G, 2.0G および 5.0G と、より小さな加速度から大きいものを負荷した。そして、5.0G 負荷で対照群の 5.5 倍の大きな上昇を示し、生体にとってより大きな負荷であることを思わせた。このように、同じ全身振動でも負荷時間などの負荷条件、測定時間、負荷時の動物の保持状態などの実験の諸条件によって、下垂体-副腎皮質系機能の反応も量的に異ってくることが考えられるが、いずれにしても全身振動の場合、振動加速度の増大に伴い血漿コルチコステロン値も上昇することでは菅原らの報告に一致する所見であった。さらに、振動数の変化に対しては菅原ら<sup>15)</sup>は、血清および副腎中のコルチコステロン値の観察から、また Blivaiss ら<sup>14)</sup>は犬を用いた実験

で血清 17-OHCS 値の観察から、いずれも 5Hz 付近に特異的に上昇を認め、このあたりの低振動数の重要性を指摘している。これは、Coermann ら<sup>16)</sup>の人の指尖血流量、Edwards ら<sup>17)</sup>の犬による血圧、血流量等を生体指標とした観察、Grether<sup>18)</sup>の人による不快感の訴えなどからの全身振動の際の振動数は、4~8Hz 程度の低振動数が重要であるとの報告と一致するものである。しかし、著者の振動数に関する観察では必ずしも低振動数で影響が大きくはなかった。著者の成績では、血漿コルチコステロン値は 5Hz, 20Hz, 30Hz のそれぞれで対照群に比し有意な増加を示し、この 3 種の振動数間での差異は認めなかった。著者の場合、振動加速度は 0.4G という小さいものであったため、それぞれの振動負荷がラットにとり同程度であり、振動数間のちがいを明確に成し得なかったとも考えられ、ラットにおいて血漿中のステロイドの大部分を占めるといわれる<sup>19)20)</sup>コルチコステロンを指標にする際、わずかな条件のちがいによっても影響されることが想定されるが、振動強度の小さい振動では、刺激強度そのものが小さいため、いわゆる共振振動数による効果が発現しないことを意味するように観察された。

### 2. 全身振動の脳内生体アミン代謝に及ぼす影響

哺乳動物において脳内生体アミンの存在は、Euler<sup>21)</sup>によって NE が、Twarog ら<sup>22)</sup>によって 5-HT が、さらに DA が Weil-Marherbe ら<sup>23)</sup>によって報告され、その後も脳内には数多くのアミン類の存在が明らかにされてきている。これらアミンのうち、脳内神経伝達物質として最も重要と考えられるのは Catecholamines のうちの NE, DA、および Indoleamine の 5-HT であると考えられている。これらは脳内で局在性を示し、それぞれが機能集団としての神経系を構成していることが報告されている<sup>24)25)</sup>。そしてその代謝の変動が、神経精神疾患との関連<sup>26)</sup>、情動の変化による行動の変化<sup>27)</sup>等において研究されている。さらに環境要因としての寒冷暴露<sup>28)</sup>、温熱<sup>29)</sup>などによる場合の報告もあるが、それぞれの脳内アミンの関与のし方は、負荷する刺激の種類、強度、生体側の条件等により異なるものであり、アミンの変動も唯 1 種の物質のみでなく、総合的にとらえる必要があることが示唆されている。振動に類したものを生体刺激として取り上げている報告もないわけではないが<sup>30)31)</sup>、著者のように全身振動を振動加速度および振動数の変化に関連させてみたものは未だ報告をみない。著者はまず、全脳レベルにおける主要アミンの変動をとらえ、特徴的な変動を認めた振動加速度 5.0G、振動数 20Hz の全身振動負荷において脳の部位別の検

索を行い、3種のアミンに特徴的な変動様式を認めたのである。NEは全脳レベルで振動加速度の増大に応じて、特に5.0Gの負荷時に対照群の57%にまで減少したが、振動数の変化に対しては対照群との間に特記すべき変化を認めず、振動の強度としてとらえられる加速度に依存することが示唆された。そして、全脳レベルで認められたNEの減少は脳全体に渡るものではなく、主にHypothalamusにおけるものであること、さらにHippocampusにも減少方向に影響がおよんでいることが観察されたのである。種々な刺激によるNEの減少は諸家によって報告されているが、Blissら<sup>32)</sup>はelectrical foot shock 1時間の暴露で全脳に渡ってNEの71%までの減少を認め、Weissら<sup>33)</sup>は通電刺激や強制水泳による減少を報告し、さらにRitterら<sup>34)</sup>は、月齢の異なる2群のラットに寒冷刺激あるいはfoot shockを1時間与えた直後のNEをHypothalamus, Telencephalonで測定し、とくにHypothalamusにおいて月齢をより経たラットに対照の60%近くにまでおよぶNEの減少を認め、またその回復も遅いこと、さらに寒冷刺激とfoot shockの比較を通して、脳内のNE依存性機能への関与、それも年長になるほど大きいであろうことを指摘している。このように脳内NEについて種々な刺激時での応答がHypothalamusを中心に報告されているが、著者の成績でも通電刺激、寒冷刺激のほか振動刺激によってもNEが刺激の程度に応じて応答することが示唆された。さらに今回の振動刺激の際、HippocampusにもNEの減少傾向をみたが、Hippocampusへは青斑核-皮質路系の1成分であるNE neuronが達し<sup>35)</sup>、さらにHippocampusのACTH分泌に対する役割<sup>36)</sup>とも関連して、振動刺激の際のHippocampusの関与という興味深い所見であることが指摘できる。

DA, DOPACは振動数の変化に対してはNEと同様全脳レベルで特記すべき変化を認めず、振動加速度の5.0Gに至ってDOPACにのみ有意な上昇を認め、DAの異化促進が招来されてきたことが推定された。さらに部位別にDAの変動をみてみると、Striatumにおける減少傾向、Cortexでの上昇傾向を認め、全脳レベルでは変動がみられなかったが、部位別にはここに述べた2部位で異った変動を示すことが確められた。これに対し、Blissら<sup>32)</sup>はfoot shockを与えた場合本成績と同様全脳DAに明らかな変動を認めず、同じくfoot shockを用いたFaddaら<sup>37)</sup>は局所的な検索を行い、substantia nigraでDAの35%の減少、その他の部位で不変、DOPACがfrontal cortexで75%、nucleus accumbensで40%増加したことを報告し

ている。DAは元来錐体外路系機能、運動機能に関連が深く著者の成績からも全脳レベルDAそのものの変動は認めがたいがDOPACの動向から、このようなDA機能系にも何らかの影響がおよぶことが示唆される。そしてDAが部位的に異った挙動を示すことは、DAの代謝回転率の脳部位による差異をも考えさせるものである。今回の振動刺激の際、著者が5.0Gの加速度負荷でとらえたのがこれであり、StriatumでのDA遊離の増大、CortexでDAの再生がより促進している状態をみたといえよう。5-HT系についても従来より情動<sup>38)</sup>、体温調節<sup>39)</sup>および内分泌機能との関連等について論じられている。全身振動による脳内5-HTへの影響に関しての報告はないが、今回の著者の成績は、前述のNE, DA以上に5-HTの変動が著明で、量反応関係も成立することが示唆される所見である。振動数の変化に対し20Hzで5-HTおよび5-HTの主要代謝産物の5-HIAAの上昇があり、脳内において5-HT系の機能的活動が推察されることは、全身振動の際の人体における共振振動数が、とくに頭部における第1次の共振点が20Hz付近にも存在するという岡田<sup>40)</sup>の報告もあり、ラットの成績をただちに人間と比較することはできないにしても興味深いものといえよう。さらに、振動加速度を増すに従い5-HT, 5-HIAAともに増加するが、5-HTの上昇がより直線的で加速度の変化への対応がより大きいことが示された。加速度を2.0Gから5.0Gに変化させた場合、その間の5-HTの増加は5-HIAAのそれをしのぎ、このことはこの大きな加速度に至って5-HT系神経集団の5-HTの再生が遊離を上回るという代謝様式の変化を示唆するものである。部位的には、5-HTの上昇はHypothalamus, Cerebellumに限られた2部位にみられ、NEと同様全身振動が5-HT系にも脳局所的に影響を与えることが示唆される。さらにHypothalamusではNEと逆の変動を示し、NE系と5-HT系とが異った対応をすること、ひいては拮抗的な機能を有する可能性も示唆する所見であった。

### 3. 全身振動による脳内アミンの変動と血漿コルチコステロンとの関連

下垂体-副腎皮質系の調節に関する脳内(特にHypothalamus)アミンの役割についてはNEの抑制的作用あるいは促進的な役割を主張するもの<sup>41)42)</sup>、さらにDAに関するもの<sup>43)</sup>、5-HTに関する報告<sup>44)</sup>等多数あるがなお見解の一致をみていない。これらはいずれも脳内Catecholeamineを、あるいはIndoleamineの5-HTを減少あるいは増加させる薬物を投与し論じられているもので、著者の場合振動刺激そのものによ

る脳内アミンの変動からの推察であるので立場は多少異なるが、全脳における NE, DA, 5-HT 含量の変化と血漿コルチコステロン値との相関をみると、振動加速度を変化させて観察した場合に、血漿コルチコステロンは NE との間に負の、5-HT との間に正のそれぞれ有意な相関が認められ、しかも Hypothalamus における NE, 5-HT の変動から、振動加速度の増大に伴う血漿コルチコステロンの上昇に関しては、脳内（特に Hypothalamus）の NE と 5-HT とは異った動態を示し、この両者は拮抗的な役割を持つことも示唆される所見であった。

以上、全身振動の中枢への影響および中枢の関与を知る目的で、脳内神経伝達物質としての生体アミン 3 種についてその代謝産物も一部測定し、あわせて下垂体-副腎皮質系機能の指標としての血漿コルチコステロン値の変動との関連についても若干の考察を行った。今回の実験から、さらに脳内モノアミンを動的にとらえて観察することが要望され、また、本実験で測定したアミン以外の神経伝達物質として注目されつつある諸物質もあわせて脳内の変動を総合的にとらえることの必要性、さらに血液、尿などの末梢レベルでの代謝物測定による関連分析など、これらはさらに追究すべき課題である。

## 結 論

全身振動の評価、作用機序についての基礎的知見を得ることを目的とし、脳内生体アミン代謝にいかなる影響を及ぼすかを観るために、ラットを用い実験的に種々な振動加速度、振動数の全身振動を負荷し、脳内生体アミンの Norepinephrine (NE), Dopamine (DA), Serotonin (5-HT) さらに DA, 5-HT の主要代謝産物 3, 4-dihydroxy-phenylacetic acid (DOPAC), 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) の変動を全脳レベルあるいは部位別に検討、また血漿コルチコステロン値との関連で追究したが、その成績は次の如く要約される。

1. 振動加速度を 0.4G から 5.0G に変化させることによって、血漿コルチコステロン値はいずれの振動負荷群でも対照に比し有意な上昇を示したが、0.4G, 2.0G 負荷群では同程度の上昇（対照群の 2.4 倍、2.5 倍）、5.0G 負荷群では上昇は顕著で対照群の 5.5 倍であった。

2. 振動数を変化させた場合の血漿コルチコステロン値は対照群に比し、負荷振動数 5Hz, 20Hz, 30Hz の各群ともに有意な上昇 ( $p < 0.05$ ) を示していたが負荷振動数のちがいによる差異は認められなかった。

3. 脳内生体アミンの変化は、振動加速度を変化させた場合、全脳において NE は 5.0G 負荷群で有意 ( $p < 0.05$ ) に減少し、部位的には Hypothalamus, Hippocampus に限局していた。DA は全脳では振動加速度の増大に伴う変化は認めず、DOPAC が 5.0G 負荷において有意 ( $p < 0.05$ ) に上昇していた。DA の部位別検索では、Striatum で減少傾向、Cortex で上昇傾向を認めた。5-HT, 5-HIAA はともにそれぞれの振動加速度負荷群で上昇したが、とくに 5-HT は 5.0G まで振動加速度の増加に伴ない直線的な増加が認められた。

4. 振動数を変化させた場合には NE, DA, DOPAC 含量には特記すべき変化を認めないのに対し、5-HT, 5-HIAA では 20Hz の振動数負荷群において有意な ( $p < 0.05$ ) 上昇を認めた。

5. 血漿コルチコステロン値と脳内アミンの相関では、振動加速度を変化させた場合の脳内 NE と血漿コルチコステロン値は有意な負の相関 ( $r = -0.63, p < 0.05$ ) を示し、5-HT と血漿コルチコステロン値との間には有意な正の相関 ( $r = 0.93, p < 0.01$ ) を認めた。振動数を変化させた場合には、血漿コルチコステロン値と 5-HT との間に正相関 ( $r = 0.58, p < 0.05$ ) を認めた。

6. 全身振動刺激の加速度変化に対して、Hypothalamus においては、NE と 5-HT とが拮抗的な応答を呈することが示唆された。

稿を終えるに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師岡田晃教授に深く感謝の意を表します。あわせて御教示を頂いた東京都立精神医学総合研究所精神薬理室長、諸治隆嗣先生に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 岡田晃：環境科学（小泉・岡田・田中編），349 - 362 頁，東京，南江堂，1975。
- 2) 岡田晃・中村円生：騒音，振動・衝撃の影響と対策，第 1 版，272 - 288 頁，東京，人間と技術社，1970。
- 3) Roth, E. M., Teichner, W. G. & Graig, R.L. 著，斉藤・矢倉訳：人間-環境系，人間機能ハンドブック，287 - 530 頁，東京，人間と技術社，1977。
- 4) 岡田晃：人間の振動知覚，自動車技術，34, 443 - 450 (1980)。
- 5) 井上富彦：さく岩機による振動障害殊に手指レーノ-現象発現を中心とする研究，第 6 報，全身性ならびに局所性振動負荷の家兎視床下部ならびに中脳網様体の活動におよぼす影響，体質医学研究所報告，20, 24 - 34 (1969)。

- 6) Glowinski, J. & Iversen, L. L. : Regional studies of catecholamines in the rat brain - I. *J. Neurochem.*, **13**, 655-669 (1966).
- 7) Karasawa, T., Fukuda, K., Yoshida, K. & Shimizu, M. : A double column procedure for simultaneous estimation of norepinephrine, normetanephrine, dopamine, 3-methoxytyramine and 5-hydroxytryptamine in brain tissues. *Japan. J. Pharmacol.*, **25**, 727-736 (1975).
- 8) Bogdanski, D. F., Pletscher, A., Brodie, B. B. & Udenfried, S. : Identification and assay of serotonin in brain. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **117**, 82-88 (1956).
- 9) Karasawa, T., Nakamura, I. & Shimizu, M. : Simultaneous microdetermination of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in brain using Sephadex G-10 and QAE-Sephadex A-25. *Life Sci.*, **15**, 1465-1474 (1974).
- 10) Murphy, G. F., Robinson, D. & Sharman, D. F. : The effect of tropolone on the formation of 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid and 4-hydroxy-3-methoxyphenylacetic acid in the brain of the mouse. *Brit. J. Pharmacol.*, **36**, 107-115 (1969).
- 11) Kagi, J., Burger, M. & Gieger, K. : Modifikationen zur Fluoreszenzmethode von Weil-Malherbe und Bone zur Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin im menschlichen Blutplasma. *Naunyn Schmiedberg's Arch. exper. Path. Pharmacol.*, **230**, 470-478 (1957).
- 12) Guillemin, R., Clayton, G. W. & Lipscomb, H. S. : Fluorometric measurement of rat plasma and adrenal corticosterone concentration. *J. Lab. Clin. Med.*, **53**, 830-832 (1959).
- 13) Dolkas, C. B., Leon, H. A. & Chackerian, M. : Short term response of insulin, glucose, growth hormone and corticosterone to acute vibration in rats. *Aerospace Med.*, **42**, 723-726 (1971).
- 14) Blivaiss, B. B., Litta-Modignani, R., Galansino, G. & Foa, P. : Endocrine and metabolic response of dogs to whole body vibration. *Aerospace Med.*, **36**, 1138-1144 (1965).
- 15) 菅原直毅・長野千枝子・照井和幸・岡田晃 : 振動刺激によるラットの副腎・血清中コルチコステロンと NADP (H) の変化. *日衛誌*, **27**, 347-352 (1972).
- 16) Coermann, R., Okada, A. & Frieling, I. : Vegetative Reaktionen des Menschen bei niederfrequenter Schwingungsbelastung. *Int. Z. angew. Physiol. Arbeitsphysiol.*, **21**, 150-168 (1965).
- 17) Edwards, R. G., Mccutcheon, E. P. & Knapp, C. F. : Cardiovascular changes produced by brief whole-body vibration of animals. *J. App. Physiol.*, **32**, 386-390 (1972).
- 18) Grether, W. F. : Vibration and human performance. *Hum. Factors*, **13**, 203-216 (1971).
- 19) Zenker, N. & Bernstein, D. E. : The estimation of small amounts of corticosterone in rat plasma. *J. Biol. Chem.*, **231**, 695-701 (1958).
- 20) Bush, I. E. : Species differences in adrenocortical secretion. *J. Endocrinol.*, **9**, 95-100 (1953).
- 21) Euler, U. S. V. : A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibers (sympathin) and its relations to adrenaline and nor-adrenaline. *Acta Physiol. Scand.*, **12**, 73-97 (1947).
- 22) Twarog, B. M. & Page, I. H. : Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *Am. J. Physiol.*, **175**, 157-161 (1953).
- 23) Weil-Malherbe, H. & Bone, A. D. : The effect of reserpine on the intracellular distribution of catecholamines in the brain stem of the rabbit. *J. Neurochem.*, **4**, 251-263 (1959).
- 24) Dahlström, A. & Fuxe, K. : Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol. Scand.*, **62** (Suppl. 232), 6-55 (1964).
- 25) Dahlström, A. & Fuxe, K. : Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. II. Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels of

- bulbo-spinal neuron systems. *Acta Physiol. Scand.*, **64** (Suppl. 247), 7-85 (1965).
- 26) 仮屋哲彦: 躁うつ病の生化学. *臨床精神医学*, **7**, 1009-1020 (1977).
- 27) Thoa, N. B., Tizabi, Y. & Jacobowiz, D. M.: The effect of isolation on catecholamine concentration and turnover in discrete areas of the rat brain. *Brain Res.*, **131**, 259-269 (1977).
- 28) Palcovits, M., Kobayashi, R. M. & Kizer, J. S.: Effects of stress on catecholamines and tyrosine hydroxylase activity of individual hypothalamic nuclei. *Neuroendocrinol.*, **18**, 144-153 (1975).
- 29) Nabeshima, T., Yamaguchi, K., Yuge, M. & Kameyama, T.: Changes of brain monoamines in mice exposed to high temperature and humidity. *Japan. J. Pharmacol.* **27**, 123 (1975).
- 30) Lee, C. H., Morita, A., Saito, H. & Takagi, K.: Changes in catecholamine levels of mouse brain during oscillation-stress. *Chem. Pharm. Bull.* **21**, 2768-2770 (1973).
- 31) Dixit, B. M. & Buckley, J. P.: Brain 5-hydroxytryptamine and anterior pituitary activation by stress. *Neuroendocrinol.* **4**, 32-41 (1969).
- 32) Bliss, E. L., Ailion, J. & Zwanziger, J.: Metabolism of norepinephrine, serotonin and dopamine in rat brain with stress. *J. Pharmacol. exp. Therap.* **164**, 122-134 (1968).
- 33) Weiss, J. M., Glazer, H. I. & Pohorecky, L. A.: Effects of chronic exposure to stressors on avoidance-escape behavior and on brain norepinephrine. *Psychosom. Med.*, **37**, 522-534 (1975).
- 34) Ritter, S. & Pelzer, N. L.: Magnitude of stress-induced brain norepinephrine depletion varies with age. *Brain Res.*, **152**, 170-175 (1978).
- 35) Ishikawa, M., Shimada, S. & Tanaka, C.: Histochemical mapping of catecholamine neurons and fiber pathways in the pontine tegmentum of the dog. *Brain Res.*, **86**, 1-16 (1975).
- 36) Krieger, H. P. & Krieger, D. T.: Chemical stimulation of the brain: effect on adrenal corticoid release. *Am. J. Physiol.*, **218**, 1632-1641 (1970).
- 37) Fadda, F., Argiolas, A., Melis, M. R., Tissari, A. H., Onali, P. L. & Gessa, G. L.: Stress-induced increase in 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) levels in the cerebral cortex and in N. accumbens: reversal by diazepam. *Life Sci.*, **23**, 2219-2224 (1978).
- 38) Valzelli, L. & Garattini, S.: Biochemical and behavioral changes induced by isolation in rats. *Neuropharm.*, **11**, 17-22 (1972).
- 39) Takagi, H. & Kuruma, I.: Effect of bacterial lipopolysaccharide on the content of serotonin and norepinephrine in rabbit brain. *Japan. J. Pharmacol.*, **16**, 478-479 (1966).
- 40) 岡田晃: 振動の生体に及ぼす影響について, 第3編, 人体における振動の伝播過程と振動特性についての究明並びに振動防止に関する実験的研究. *北方産業衛生*, **17**, 1-18 (1958).
- 41) Kumeda, H., Uchimura, H., Kawabata, T., Maeda, Y., Okamoto, O., Kawa, A. & Kanehisa, T.: Role of brain noradrenaline in the regulation of pituitary-adrenocortical functions. *J. Endocrinol.*, **62**, 161-162 (1974).
- 42) Van Loon, G. R., Scapagnini, U., Moberg, G. P. & Ganong, W. F.: Evidence for central adrenergic neural inhibition of ACTH secretion in the rat. *Endocrinol.*, **89**, 1464-1469 (1971).
- 43) Abe, K. & Hiroshige, T.: Changes in plasma corticosterone and hypothalamic CRF levels following intraventricular injection or drug-induced changes of brain biogenic amines in the rat. *Neuroendocrinol.*, **14**, 195-211 (1974).
- 44) Rastogi, R. B. & Singhal, R. L.: Adrenocorticoids control 5-hydroxytryptamine metabolism in rat brain. *Neural Transmis.*, **42**, 63-71 (1978).

**Effects of Whole Body Vibration on Brain Biogenic Amines in Rats.** Makoto Ariizumi, Department of Public Health (Director: Prof. A. Okada), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920. — J. Jusen Med. Soc., **90**, 117–131 (1981).

**Key words:** whole body vibration, biogenic amines, plasma corticosterone

#### Abstract

To investigate the effects of whole body vibration on Central Nervous System, the rats were exposed to various whole body vibration and examined for the change of levels of brain biogenic amines and their metabolites, Norepinephrine (NE), Dopamine (DA), Serotonin (5-HT), 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), and 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) in whole brain or regional brain. Plasma corticosterone levels were also measured and analyzed, in relation to brain biogenic amines above-mentioned. The results obtained were as follows;

1. Plasma corticosterone levels were elevated as the acceleration increased from 0.4G to 5.0G.
2. As the vibration frequency was changed from 5Hz to 30Hz, plasma corticosterone levels were significantly elevated ( $p<0.05$ ) but approximately the same grade of elevation in each frequency.
3. Brain NE decreased significantly ( $p<0.05$ ) at 5.0G with 20Hz and the decrease was observed in Hypothalamus ( $p<0.01$ ) and Hippocampus ( $p<0.10$ ). DA level was not affected by increased acceleration, but DOPAC level was significantly elevated at 5.0G ( $p<0.05$ ). The levels of 5-HT and 5-HIAA were significantly elevated as the acceleration increased from 0.4G to 5.0G, and the increase of 5-HT was observed in both of Hypothalamus and Cerebellum.
4. Concerning the change of vibration frequency, only 5-HT and 5-HIAA levels of brain biogenic amines above-mentioned were significantly elevated at the frequency of 20Hz ( $p<0.05$ ).
5. In increasing the acceleration, the correlations between brain NE and plasma corticosterone levels ( $r=-0.63$ ,  $p<0.05$ ), and between brain 5-HT and plasma corticosterone levels ( $r=0.93$ ,  $p<0.01$ ) were significant.
6. It was suggested in exposing the rat whole body to acceleration that the roles of brain NE and 5-HT (especially in Hypothalamus) were competitive.